

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts (EKOS)
Postiaadress	Vallikraavi 10, 51003 Tartu
Telefoni- ja faksinumber	+372 7319821
E-posti aadress	onkoloogia@gmail.com
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	Jana Jaal, MD, PhD (meditsiin) radio- ja onkoterapia osakond Hematoloogia-onkoloogia kliinik Tartu Ülikool SA Tartu Ülikooli Kliinikum Vallikraavi 10 51003 Tartu Telefon: 731 9821 E-post: Jana.Jaal@kliinikum.ee

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	Kopsukasvajate kemoterapiakuur kood 309R
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	309R
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	Nintedanib (Vargatef) kombinatsioonis dotsetakseeliga lokaalselt levinud, metastaatilise või lokaalselt retsidiiveerunud adenokartsinoomi histoloogilise leiuga mitteväikerakk-kopsuvähiga (NSCLC) täiskasvanud patsientide raviks pärast esimese valiku keemiaravi.
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (edaspidi teenuse) lisamine loetellu ¹ <input checked="" type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine ² <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine ⁴

¹ Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

² Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 2 ning 8.1.

³ Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

⁴ Täidetakse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

	<input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine ⁶ <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input checked="" type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)

3. Tõendus põhisis ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Kopsuvähk on üks kõige sagedamini esinevatest vähkidest nii Euroopa Liidus (EL), kui ka terves maailmas. Oma esinemissageduselt jääb Euroopa meestel ja naistel esinev kopsuvähk kolorektaalvähi (13,6%) ning rinnavähi (13,1% esmasjuhtudest) järel kolmandale kohale (12,2%).¹ Eestis jääb kopsuvähk esmasjuhtude arvu poolest esnäärmevähi (12,2% juhtudest), nahavähi (v.a. melanoom; 11,8%) ning käär- ja pärasoolevähi (10,9%) järel neljandale kohale (9,9%).² Kopsuvähi ravitulemused on kogu maailmas halvimald. EL-s on kõige rohkem vähisurmasid seotud kopsuvähiga (19,9%), millele järgnevad omakorda kolorektaalvähi (12,3%), rinnavähk (7,5%) ning maovähk (6,8%).¹ Eelnevat arvestades on äärmiselt oluline parandada kopsuvähi ravitulemusi nii I kui ka II valiku ravis.

Käesolevaga taotleme uue näidustuse/raviskeemi lisamist kopsukasvajate kemoterapiakuuri teenuskoodile (kood 309R): **Nintedanib (Vargatef) kombinatsioonis dotsetakseeliga** lokaalselt levinud, metastaatilise või lokaalselt retsidiiveerunud adenokartsinoomi histoloogilise leiuga mitteväikerakk-kopsuvähiga (NSCLC) täiskasvanud patsientide raviks **pärast esimese valiku keemiaravi**.

Taotluse aluseks on juhuslikustatud 3-faasi uuring LUME-Lung 1.³

LUME-Lung 1³ on 3-faasi uuring, mis võrdleb nintedaniibi ja dotsetakseeli kombinatsiooni dotsetakseeli monoterapiaga lokaalselt levinud, metastaatilise või lokaalselt retsidiiveerunud adenokartsinoomi histoloogilise leiuga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel pärast I valiku keemiaravi II valiku ravina.

Uuringusse hõlmati 1314 mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti, kellest 655 said nintedaniibi ja dotsetakseeli kombinatsiooni ning 659 dotsetakseeli ja platseebot. Dotsetakseeli manustati annuses 75mg/m² 1. päeval ning nintedaniibi (või platseebot) 200 mg kaks korda päevas 2.-21. päeval.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba elulemus (*progressioon free survival, PFS*) ning teiseseks tulemusnäitajaks üldine elulemus. Üldist elulemust hinnati eelnevalt planeeritud järjekorras: esmalt adenokartsinoomiga haigetel, kellel haiguse progressioon tekkis 9 kuu jooksul pärast I valiku keemiaravi algust, siis kõikidel

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-2, 4.6, 9 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

adenokartsinoomiga kopsuvähi haigetel ning lõpuks kõikidel uuringusse kaasatud patsientidel. Progressioonivaba elulemuse mediaan oli nintedaniibi ja dotsetakseeli grupis 3,4 kuud ning dotsetakseeli ja platseebo grupis 2,7 kuud (riskimäär 0,79; 95% usaldusvahemik 0,68-0,92, p=0,0019). Pärast 31,7 kuulist jälgimisperioodi oli üldine elulemus märkimisväärselt pikenenud adenokartsinoomiga haigetel, kellel haiguse progressioon tekkis 9 kuu jooksul pärast I valiku keemiaravi algust: nintedaniibi ja dotsetakseeli grupis oli üldise elulemuse mediaan 10,9 kuud ning dotsetakseeli ja platseebo grupis 7,9 kuud (riskimäär 0,75; 95% usaldusvahemik 0,60-0,92, p=0,0073). Sarane tulemus saadi kogu adenokartsinoomiga patsientide grupis (322 patsienti nintedaniibi ja dotsetakseeli ning 336 patsienti dotsetakseeli ja platseebo grupis): üldise elulemuse mediaanid olid vastavalt 12,6 kuud ja 10,3 kuud (riskimäär 0,83; 95% usaldusvahemik 0,70-0,99, p=0,0359). Üldises populatsioonis üldine elulemus ei erinenud, olles nintedaniibi ja dotsetakseeli grupis 10,1 kuud ning dotsetakseeli ja platseebo grupis 9,1 kuud (riskimäär 0,94; 95% usaldusvahemik 0,83-1,05, p=0,2720). Kõrvaltoimed (raskusastmega ≥ 3), mida nintedaniibi ja dotsetakseeli kombinatsiooni puhul esines võrreldes dotsetakseeli ja platseebo kombinatsiooniga rohkem olid: kõhulahtisus (6,6% vs 2,6%),alaniinaminotransferaasi tõus (7,8% vs 0,9%), aspartaataminotransferaasi tõus (3,4% vs 0,5%). Arvatavate ravist tingitud kõrvaltoimete tõttu suri nintedaniibi ja dotsetakseeli grupis 35 patsienti ning dotsetakseeli ja platseebo grupis 25 patsienti. Sagedasemad arvatavad ravitüsistuse põhjused olid: sepsis (5 vs 1 patsienti), pneumoonia (2 vs 7 patsienti), hingamispuudulikkus (4 vs 0 patsienti) ning kopsuemboolia (0 vs 3 patsienti). Kokkuvõttes näitas uuring, et nintedaniibi ja dotsetakseeli kombinatsioon on efektiivne raviskeem pärast I valiku keemiaravi eelkõige adenokartsinoomiga patsientidel.

3.2. teenuse tõenduspõhisus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Jrk nr.	Uuringu autori(te) nimed	Uuringu kvaliteet ⁷	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloostus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati	Alternatiiv(id) millega võrreldi	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Reck et al. ³	juhuslikustatud, prospektiivne, võrdlev, platseebo-kontrollitud, 3-faasi uuring LUME-Lung 1	hõlmati 1314 lokaalselt levinud, metastaatilise või lokaalselt retsidiveerunud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti, kellest 655 said nintedaniibi ja dotsetakseeli kombinatsiooni ning 659 dotsetakseeli ja platseebot	II valiku ravi nintedaniibi ja dotsetakseeliga	progressiooni vaba elulemus (progressioon free survival, PFS)	üldine elulemus (overall survival, OS), ravivastus, kõrvaltoimed	II valiku ravi dotsetakseeli ja platseeboga	PFS analüüsis mediaan 7,1 kuud; OS analüüsis 31,7 kuud

⁷ Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõenduspõhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõenduspõhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul);

C – kaheldav või nõrgalt tõenduspõhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõenduspõhisus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

Kuna tegemist on ravimeetodiga, mis on äsja saanud heakskiidu ja näidustuse EL-s, ei ole seda ravimit ravijuhistesse jõutud veel sisestada.

NICE (*The National Institute for Health and Clinical Excellence*, <http://www.nice.org.uk/>) avaldab teemakohase nintedaniibi raporti mais 2015.

Vastavalt ASCO (*American Society for Medical Oncology*) 2014. aasta soovitudele on kliiniliselt olulise kasuga tegemist siis, kui võrreldes standardse raviga pikendab uus ravim mittelamerakulise kopsuvähiga haigete üldist elulemust 3-4 kuud.⁴ Sealjuures mõeldakse selle all 1. valiku ravist saadavat elulemuse kasu.

LUME-Lung 1 uuringu põhjal pikendab nintedaniibi lisamine dotsetakseelile II valiku ravis adenokartsinoomiga kopsuvähi patsientidel üldist elulemust 2,3 kuud, mis arvestades eelnevalt ravitud haigete kontingenti on samuti äärmiselt oluline (vt punkt 4.1.).

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

Kuna tegemist on uue ravimiga, siis on nintedaniibi maailmas kasutatud eelkõige kliinilise uuringu raames. Kasutamist on seni piiranud ka asjaolu, et alles mõni nädal tagasi kiideti EL-s vastav näidustus heaks.

Eestis vastav kogemus puudub.

3.5. Meditsiinilise tõenduspõhisuse võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,

Mitteväikerakulise kopsuvähi II valiku ravis on dotsetakseeli puhul näidatud märkimisväärselt pikemat üldist elulemust võrreldes prima toetava raviga ning erlotiniibi puhul võrreldes platseeboga.^{5,6} Dotsetakseeli ja pemetrekseedi omavahelises võrdluses patsientide üldise elulemuse näitajates vahet ei ole.⁷ Samuti ei ole üldise elulemuse näitajates vahet II valiku erlotiniibil võrreldes keemiaraviga (dotsetakseel ja pemetrekseed).^{8,9}

Eeltoodut arvestades on antud näidustuse raames nintedaniibi ja dotsetakseeli kombinatsiooni alternatiivideks dotsetakseeli, pemetrekseedi ning erlotiniibi monoterapia.

Uuringu nimetus	Teenusest saadav tulemus	Dotsetakseel	Pemetrekseed	Erlotiniib
1	2	3	4	5
Hanna et al. Randomiseeritud 3-faasi uuring, mis võrdles pemetrekseedi dotsetakseeliga eelnevalt keemiaravi saanud mitteväikerakulise kopsuvähi haigetel. ⁷	Üldine elulemus (OS), esmane tulemusnäitaja.	7,9 kuud (riskimäär 0,99; 95% usaldusvahemik 0,82-1,2, p=0,226).	8,3 kuud	

<p>DELTA⁹ Uuring võrdles erlotiniibi dotsetakseeliga eelnevalt keemiaravi saanud mitteväikerakulise kopsuvähiga haigete II või III valiku ravina.</p>	<p>Progressioonivaba elulemus (PFS), esmane tulemusnäitaja.</p> <p>Üldine elulemus (OS), teisene tulemusnäitaja.</p>	<p>3,2 kuud (riskimäär 1,22; 95% usaldusvahemik 0,97-1,55, p=0,09).</p> <p>12,2 kuud (riskimäär 0,91; 95% usaldusvahemik 0,68-1,22, p=0,53).</p>		<p>2,0 kuud</p> <p>14,8 kuud</p>
<p>TITAN⁸ Uuring võrdles erlotiniibi keemiaraviga (dotsetakseel, pemetrekseed) eelnevalt keemiaravi saanud mitteväikerakulise kopsuvähiga haigete II valiku ravina.</p>	<p>Üldine elulemus (OS), esmane tulemusnäitaja.</p>	<p>5,5 kuud (riskimäär 0,96; 95% usaldusvahemik 0,78-1,19, p=0,73).</p>	<p>5,3 kuud</p>	

Uuringu nimetus	Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused (≥ raskusaste 3)	Dotsetakseel	Pemetrekseed	Erlotiniib
1	2	3	4	5
<p>Hanna et al. Randomiseeritud 3-faasi uuring, mis võrdles pemetrekseedi dotsetakseeliga eelnevalt keemiaravi saanud mitteväikerakulise kopsuvähi haigetel.⁷</p>	<p>väsimus iiveldus oksendamine stomatiit kõhulahtisus nahalööve alaniinaminotransferaasi tõus neutropeenia febriilne neutropeenia aneemia trombotsütopeenia</p>	<p>5,4% 1,8% 1,1% 1,1% 2,5% 0,7% 40,2% 12,7% 4,3% 0,4%</p>	<p>5,3% 2,6% 1,5% 1,1% 0,4% 0,8% 1,9% 5,3% 1,9% 4,2% 1,9%</p>	
<p>DELTA⁹</p>	<p>nahalööve iiveldus oksendamine kõhulahtisus väsimus aneemia trombotsütopeenia leukopeenia</p>	<p>0,7% 3,3% 1,3% 4,7% 8,0% 2,0% 64,0%</p>		<p>13,3% 2,0% 0,7% 1,3% 5,3% 4,0% 0,7%</p>

	netropeenia	80,0%		0,7%
	febriilne neutropeenia	15,3%		
	aspartaataminotransferaasi tõus			2,0%
	alaniinaminotransferaasi tõus	0,7%		3,3%
	pneumoniit	2,0%		1,3%
TITAN ⁸	nahalööve			5%
	kõhulahtisus			3%
	asteenia	1%		
	aneemia	2%		
	neutropeenia	4%		<1%
	vähenenud söögiisu	2%		<1%

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;

Nintedaniibi ja dotsetakseeli kombinatsiooni lisamisel kopsukasvajate kemoterapiakuuri (kood 309R) loetellu täieneb II valiku ravi üldist elulemust pikendava ravivõimalusega.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Teenust saavad osutada ainult onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1.teenuse oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

Progressioonivaba elulemuse määramiseks on mitmeid meetodeid ning selle pikkus sõltub uuringu disainist. Näiteks võib olla progressioonivaba elulemuse pikkuseks aeg randomiseerimisest reaalse progressiooni diagnoosimise päevani, aeg randomiseerimisest kahe radiodiagnostilise uuringu (progressiooni mitte näidanud ja progressiooni näidanud) vahelise keskmise päevani ning randomiseerimisest viimasele progressiooni mitte näidanud radiodiagnostilisele uuringule järgnenud päevani. Seetõttu võib ainuüksi progressioonivaba elulemuse erinev määratlus näidata mitmekuulist erinevust. Tavaliselt ei ole progressioonivaba elulemuse täpne ajaline määratlus artiklites kajastatud ning seetõttu ei ole mõtet erinevate uuringute progressioonivabu elulemusi omavahel võrrelda. Allpool on kirjeldatud teenusest saadava tähtsaima tulemuse - üldise elulemuse - võrdlust.

Uuringud	Teenusest saadav tulemus	Taotletav teenus (nintedaniib ja dotsetakseel)	Erlotiniib	Keemiaravi (pemetrekseed ja/või dotsetakseel)
1	2	3	4	5
LUME-Lung 1 ³ adenokartsinoom	üldine elulemus (OS)	12,6 kuud (p=0,0359)		10,3 kuud
adenokartsinoom, mis on progresseerunud 9 kuu jooksul alates I valiku keemiaravist	üldine elulemus (OS)	10,9 kuud (p=0,0073)		7,9 kuud
Hanna et al. Randomiseeritud 3-faasi uuring, mis võrdles pemetrekseedi dotsetakseeliga eelnevalt keemiaravi saanud mitteväikerakulise kopsuvähi haigetel ⁷	üldine elulemus (OS)			8,3 kuud (pemetrekseed) 7,9 kuud (dotsetakseel, p=0,226)
DELTA ⁹	üldine elulemus (OS)		14,8 kuud (p=0,53)	12,2
TITAN ⁸	üldine elulemus (OS)		5,3 kuud (p=0,73)	5,5 kuud

4.2.teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

Allpool toodud tabelis on kirjeldatud ravist tingitud kõrvaltoimeid (raskusaste ≥ 3). Aluseks on võetud 4.1. olulisemad tabelis mainitud uuringud.

Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Taotletav teenus (nintedaniibi ja dotsetakseeli kombinatsioon)	Dotsetakseel	Pemetrekseed	Erlotiniib
1	2	3	4	6
	LUME-Lung 1 ³	DELTA ⁹ ja Hanna et al. ⁷	Hanna et al. ⁷	DELTA ⁹
nahalööve		0,7%	0,8%	13,3%
vähenenud söögiisu	1,4%			
väsimus	5,7%	4,7-5,4%	5,3%	5,3%
pneumoniit	3,1%	2,0%		1,3%
kõhulahtisus	6,7%	1,3-2,5%	0,4%	1,3%
iiveldus	0,8%	1,8-3,3%	2,6%	2,0%
oksendamine	0,8%	1,1%	1,5%	0,7%
stomatiit		1,1%	1,1%	
aminotransferaasi tõus	11,2%	0,7%	1,9%	5,3%
aneemia	1,1%	4,3-8,0%	4,2%	4,0%
trombotsütopeenia		0,4-2,0%	1,9%	
leukopeenia	2,9%	64,0%		0,7%
netropeenia	12,1%	40,2-80,0%	5,3%	0,7%
febriilne neutropeenia	7,0%	12,7-15,3%	1,9%	
hingeldus	4,9%			

4.3.punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));

Iivelduse puhul kasutatakse standardseid iivelduse ja oksendamise vastaseid vahendeid (metoklopramiid, granisteroon), nahalööbe raviks kasutatakse paikseid antibakteriaalse toimega salve (klindamütsiin), vajadusel hüdrokortisooni sisaldavat salvi ning rasketel juhtudel suukaudseid AB ravimeid (doksütsükliin). Kõhulahtisuse puhul kuulub raviskeemi loperamiid. Vajadusel lisatakse raviskeemi mittesteroidsed põletikuvastased preparaadid.

4.4.taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;

Kõrvaltoimed (raskusastmega ≥ 3), mida nintedaniibi ja dotsetakseeli kombinatsiooni puhul esines võrreldes dotsetakseeli ja platseebo kombinatsiooniga rohkem olid: kõhulahtisus (6,6% vs 2,6%),alaniinaminotransferaasi tõus (7,8% vs 0,9%), aspartaaminotransferaasi tõus (3,4% vs 0,5%).

Seega võib nintedaniibi ja dotsetakseeli kasutamisel vaja minna pisut rohkem kõhulahtisuse vastaseid ravimeid (loperamiid). Tavapäraste kõrvaltoimete ravimite osas (iivelduse, oksendamise, valu jne ravimid) vajadus ei suurene.

4.5.teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;

Teenust ei ole võimalik väärkasutada, sest teenust saavad ordineerida ainult vastava väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).

Teenuse optimaalse kasutamise tagamiseks on juba näidustuses sisse viidud tingimus: Nintedanib (Vargatef) kombinatsioonis dotsetakseeliga lokaalselt levinud, metastaatilise või lokaalselt retsidiveerunud adenokartsinoomi histoloogilise leiuga mitteväikerakk-kopsuvähiga (NSCLC) täiskasvanud patsientide raviks pärast esimese valiku keemiaravi.

4.6.patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Patsiendi isikupära (kasvaja histoloogiat) on arvestatud teenuse kohaldamise tingimuste juures.

5. Vajadus

5.1.Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on reaalset võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

Eestis haigestub kopsuvähki ligikaudu 660 inimest aastas.² Ligikaudu 50%-l kopsuvähiga patsientidest diagnoositakse haigus levinud staadiumis (330 patsienti IV staadiumis). Adenokartsinoom moodustab kõikidest mitteväikerakk-kopsuvähi juhtudest hinnanguliselt ligikaudu 40%. Seetõttu alustab I valiku keemiaravi ligikaudu 132 adenokartsinoomiga patsienti aastas. Ligikaudu 50% patsientidest sobivad kirjanduse põhjal järgnevas II valiku keemiaraviks.¹⁰ Seega vajaksid Eestis II valiku ravi ligikaudu 66 kopsu adenokartsinoomiga patsienti aastas.

Lisaks erinevatele II valiku alternatiividele on Eestis võimalik adenokartsinoomiga patsientidel kasutada säilitusravi pemetrekseediga (ca 50% haigetest). Seega vajaksid nintedaniibi ja dotsetakseeli kombinatsiooni ligikaudu 33 inimest aastas.

Arvestades kopsu adenokartsinoomi esinemissageduse tõusutrendi ning täpsemat histoloogilist diagnostikat võib järgnevatel aastatel adenokartsinoomiga patsientide arv suurened.

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal t^* 2016	Patsientide arv aastal $t+1$ 2017	Patsientide arv aastal $t+2$ 2018	Patsientide arv aastal $t+3$ 2019
1	2	3	4	5
33	35	40	45	50

* t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

5.2.teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

II valiku ravi nintedaniibi ja dotsetakseeli kombinatsiooniga vajaksid ligikaudu 33-50 inimest aastas.

LUME-Lung 1 põhjal oli keskmine nintedaniib-ravi kestus 3,4 kuud, seega võiks keskmine kuuride arv patsiendi kohta olla 5.

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal t^* 2016	Teenuse maht aastal $t+1$ 2017	Teenuse maht aastal $t+2$ 2018	Teenuse maht aastal $t+3$ 2019
1	2	3	4	5
II valiku ravi nintedaniibi ja dotsetakseeli kombinatsiooniga	175 kuuri	200 kuuri	225 kuuri	250 kuuri

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1.teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);

Teenust saab osutada selleks ettenähtud osakonnas (statsionaarne, ambulatoorne), kus on olemas kõik teenuse rakendamiseks vajalikud tingimused ja vahendid (infusioonipumbad, on tagatud tüsistuste ravi, II ja III astme intensiivravi teenuse võimalus, tsentraalne ravimite lahustamise keskus, kehtestatud tsütotoksiliste ainete käitlemise kord).

6.2.patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;

Ravi nintedaniibi ja dotsetakseeli kombinatsiooniga premedikatsiooni ei vaja.

6.3.teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Taotletavad raviskeemid on enamasti ambulatoorselt manustatavad ravid. Pärast patsiendi vereanalüüside kontrolli manustatakse keemiaravim või väljastatakse suukaudne medikamentoosne vähiravim selleks spetsiaalselt ette nähtud üksuses.

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1.teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);

Teenust saab rakendada nõuetele vastavas vähiravi keskses.

7.2.infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

Teenust saab osutada selleks ettenähtud osakonnas (statsionaarne, ambulatoorne), kus on olemas kõik teenuse rakendamiseks vajalikud tingimused ja vahendid (infusioonipumbad, on tagatud tüsistuste ravi, II ja III astme intensiivravi teenuse võimalus, tsentraalne ravimite lahustamise keskus, kehtestatud tsütotoksiliste ainete käitlemise kord).

7.3.personali (täiendava) väljaõppe vajadus;

Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).

7.4.minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Konkreetsed juhised ei ole. Mahud sõltuvad patsientide arvust, kellel on kopsu adenokartsinoom ning kelle üldseisund võimaldab II valiku medikamentoosse ravi läbiviimist.

7.5.teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

Teenuse osutajad on valmis planeeritavateks ravimuudatusteks.

8. Kulutõhusus

8.1.teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;
Hinnatakse eraldi.

8.2.teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;
Hinnatakse eraldi.

8.3.ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhistele uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;

Ajutise töövõimetuse hüvitiste kulude olulist muutust ette ei ole näha. Sellele vaatamata on efektiivsemate raviskeemide valikul võimalik pikendada patsientide elu ning parandada nende elukvaliteeti.

8.4.patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega

Võrreldes alternatiividega võib nintedaniibi ja dotsetakseeli kombinatsiooni kasutamisel vaja minna pisut rohkem kõhulahtisuse vastaseid ravimeid (loperamiid). Tavapäraste kõrvaltoimete ravimite osas (iivelduse, oksendamise, valu jne ravimid) kulutused ei suurene.

9. Omaosalus

9.1.hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Standardse ning elu pikendava kasvajavastase ravi puhul ei peaks patsiendi omaosalust üldse olema.

10. Esitamise kuupäev

31.12.2014

11. Esitaja nimi ja allkiri

Jana Jaal

12. Kasutatud kirjandus

1. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010;46:765-81.
2. Mägi M, Aareleid T. Vähihaigestumus ja selle muutused Eestis. *Eesti Arst* 2009;88:635-40.
3. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *The lancet oncology* 2014;15:143-55.
4. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014;32:1277-80.
5. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2000;18:2095-103.
6. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 2005;353:123-32.
7. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2004;22:1589-97.
8. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *The lancet oncology* 2012;13:300-8.
9. Kawaguchi T, Ando M, Asami K, et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014;32:1902-8.
10. Gerber DE, Rasco DW, Le P, Yan J, Dowell JE, Xie Y. Predictors and impact of second-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the United States: real-world considerations for maintenance therapy. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2011;6:365-71.